

ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィルの迅速分析法

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

近年、強壯を標榜する健康食品より、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分の検出が相次いでいる。医薬品及び医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、健康食品の外箱やラベルには当該成分の記載は無く、添加の有無を調べるためには当該成分の分析が必要となる。しかし、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、数十種類におよび全ての標準物質を確保することは困難である。標準物質が入手できない状態においても、UVスペクトル、MSスペクトル、保持時間等により、検出された化合物の特定を可能とするために、近年健康食品より検出された例があるジメチルチオカルボデナフィル及びジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィルについてLC/MSによる迅速分析法を検討した。これら3種化合物の構造式を参考資料1-1、UVスペクトルを参考資料1-2、LC-MSクロマトグラムを参考資料1-3、それぞれのマスフラグメントを参考資料1-4に示した。参考として、同一のLC-MS条件下での主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準物質の各種LC-MSクロマトグラムを参考資料1-5、1-6に示した。

ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィルの分析法

分析試料 錠剤：乳鉢で粉碎及び均一化した試料 20 mg、カプセル剤：内容物 20 mg、粉末等：20 mg、液体：200 μ L

1-1. 定性分析 分析試料に 1%ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。次いで遠心分離 (1500 rpm程度、3 分間) を行い、上澄液 1 mLをとり 5 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5) 1 mL を加え、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 2 μ LをLC-MSに注入し、分析 (SCANモード) を行う。別に分析した標準試料と保持時間、UVスペクトル及びマススペクトルを比較検討する。

1-2. 定量分析 * 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (シルデナフィルの 0.1 mg/mLメタノール溶液、IS) 500 μ L及びメタノール 5 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。水で 10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC-MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析した標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

LC/MS条件

LC条件

カラム：Inertsil ODS-3 (2.1 x 150 mm、5 μ m、GLサイエンス)

移動相A液：5 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5)

移動相B液：アセトニトリル

グラジエント条件 (A液/B液) : 80/20 (0-3 min) - 45/55 (13-20 min)
- 25/75 (30-50 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 $^{\circ}$ C

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

注入量：1 μ L (SCANモード) 又は 5 μ L (SIMモード)

MS条件

イオン化法：ESIポジティブモード

乾燥ガス流量：800 L/hr

コーンガス流量：50 L/hr

乾燥ガス温度：400 °C

キャピラリー電圧：3000 V

コーン電圧：20、40、60、100、140 V (1-50 min)

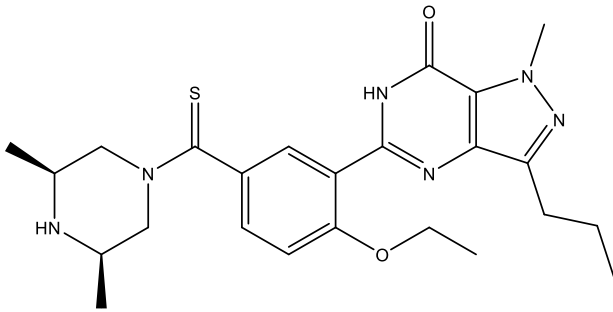
SCANモード（定性分析）：m/z 100 - 1200

SIMモード（定量分析）：m/z 406、m/z 418、m/z 766（内部標準）

* 定性分析において、概算の含有量を算出し、①試料採取量を増減する②抽出溶液の量を増減する③試料溶液を希釈する、の3方法を適宜用いて、LC-MSに注入する溶液の検出化合物濃度が検量線の範囲内になるよう調製する。

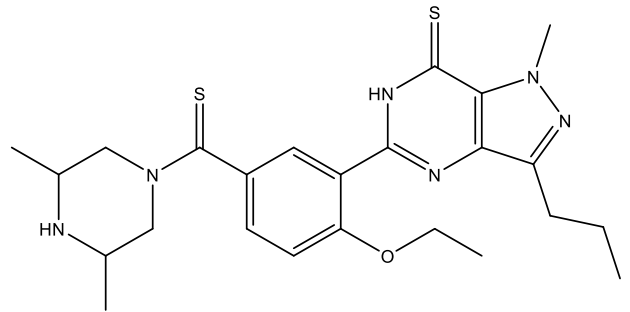
参考資料

資料1-1 ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダフィルの構造式



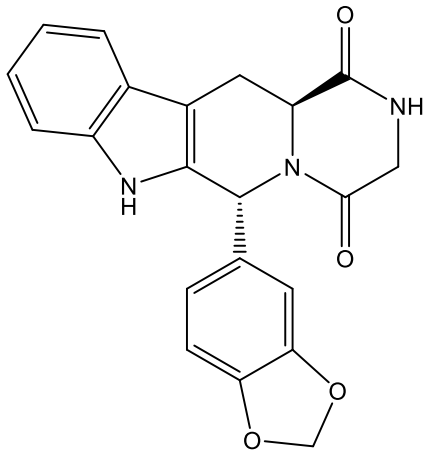
ジメチルチオカルボデナフィル

$C_{24}H_{33}N_6O_2S$ MW 468.12



ジメチルジチオデナフィル

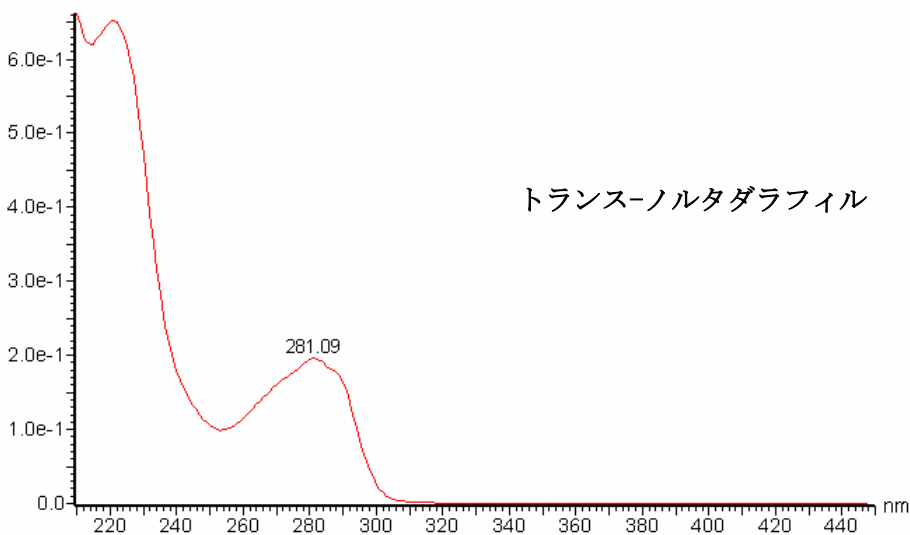
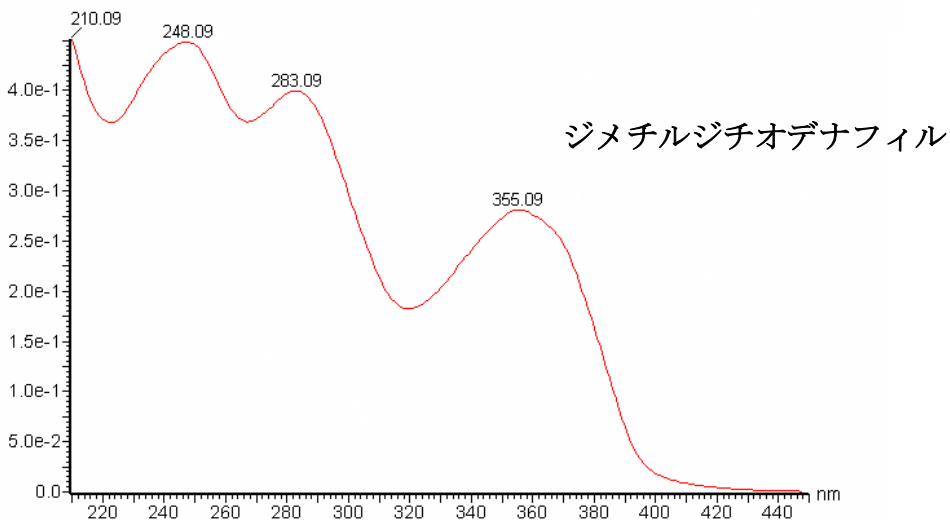
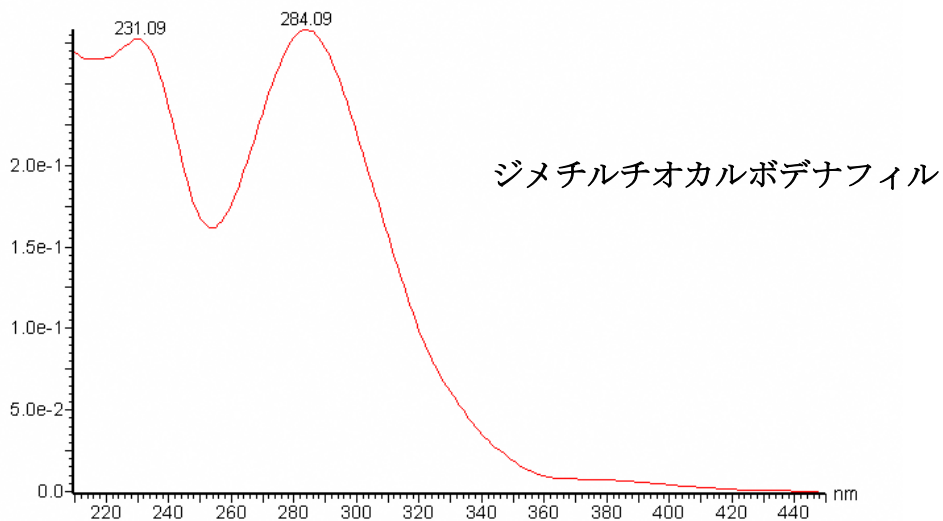
$C_{24}H_{33}N_6O_6S_2$ MW 484.69



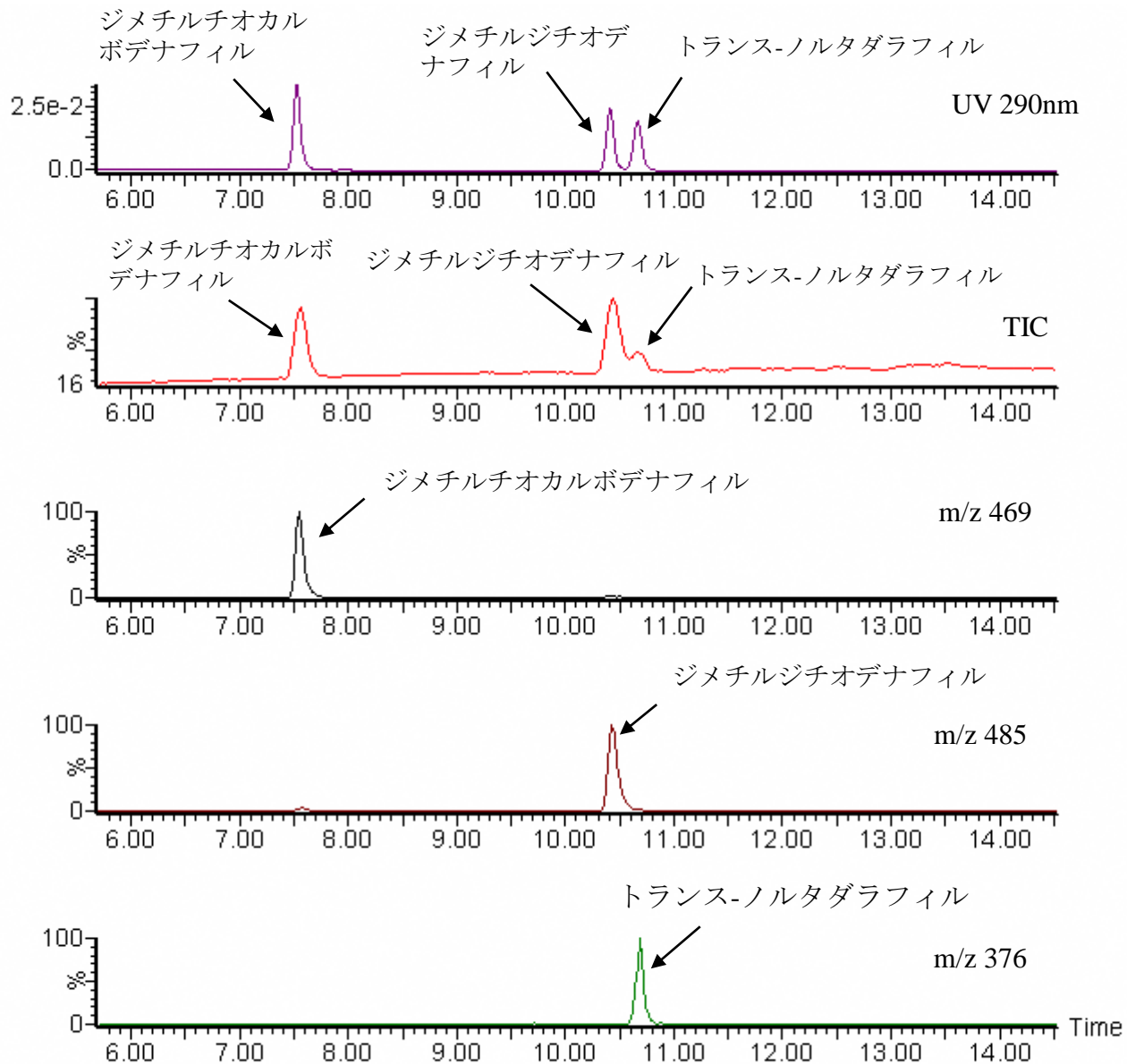
トランス-ノルタダフィル

$C_{21}H_{17}N_3O_4$ MW 375.38

資料1-2 ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィルのUVスペクトル



資料1-3 ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィル 標準溶液 (0.01 mg/mL) のUVクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスクロマトグラム



資料1-4 ジメチルチオカルボデナフィル、ジメチルジチオデナフィル、トランス-ノルタダラフィル標準試料のマススペクトル

